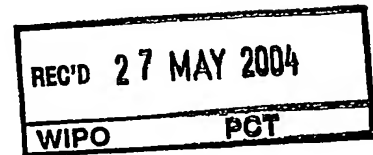


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

13 MEI 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 15 026.9

Anmeldetag: 02. April 2003

Anmelder/Inhaber: BIOPLANTA ARZNEIMITTEL GMBH,
76275 Ettlingen/DE

Bezeichnung: Zusammensetzungen enthaltend omega-3-
fettsäurehaltige Öle und Pflanzenextrakte

IPC: A 61 K 35/78

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. Mai 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
im Auftrag

Klostermeyer

Zusammensetzungen enthaltend omega-3-fettsäurehaltige Öle und Pflanzenextrakte

Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die omega-3-fettsäurehaltige Öle und Pflanzenextrakte enthalten und deren Verwendung als diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zubereitung mit erhöhter Bioverfügbarkeit der in den Zubereitungen enthaltenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen.

Der Begriff sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe umfaßt diejenigen Inhaltsstoffe der Pflanze, die keine Bedeutung als Energieträger oder Gerüstsubstanzen haben. Der Pflanze dienen sie z. B. als Farbstoffe, Abwehrstoffe oder Lockstoffe. Die Zahl der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wird auf 10.000 bis 30.000 Einzelsubstanzen geschätzt. Aufgrund ihrer chemischen Struktur bzw. Biogenese kann man sie in folgende Gruppen fassen.

Polyphenole. Diese Gruppe umfaßt einfache Phenolcarbonsäuren wie z. B. Gentiensäure, Protocatechusäure, Gallussäure oder Kaffeesäure, weiterhin Flavone wie z. B. Kämpferol, Quercetin, Myricetin, Isorhamnetin, Naringenin, 6-Prenylnaringenin, 8-Prenylnaringenin, Isoxanthohumol und deren Glykoside, Chalkone wie z. B. Xanthohumol, Isoflavone wie z. B. Daidzein und Genistein, Anthocyane wie z. B. Pelargonidin, Cyanidin, Malvidin oder Delphinidin, Gerbstoffe wie z. B. Catechin und Epicatechin sowie deren Oligomere und Polymere.

Isoprenoide. Diese Gruppe umfaßt alle sich von Isopren ableitenden Verbindungen wie Monoterpene, wie z. B. Thymol, Menthol oder Carvon, Diterpene, Triterpene wie z. B. Phytosterole (β -Sitosterol, Campesterol, Stigmasterol), Cardenolide, Tetraterpene wie z. B. Carotine.

Glucosinolate. Glucosinolate sind β -S-Glucoside von Thiohydroxamsäuren, wie z.B. Sinigrin, Sinalbin oder Glucobrassicin.

Sulfide. Zu dieser Gruppe gehören z.B. Alliin und Allicin.

5

Beispielhaft seien folgende Pflanzen genannt, die reich an einer der oben genannten Gruppe von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sind: *Aesculus hippocastanum*, *Althaea*, *Allium cepa*, *Brassica nigra*, *Camellia sinensis*, *Carum carvi*, *Cimicifuga racemosa*, *Crataegus oxyacantha*, *Echinaceae purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max*, *Hedera helix*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Linum usitatissimum*, *Mentha piperita*, *Myrtus communis*, *Panax ginseng*, *Silybum marianum*, *Trifolium pratense*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitex agnus-castus* und *Vitis vinifera*.

15

Die Kenntnis über die gesundheitsfördernden Wirkungen der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe hat in den letzten Jahren stark zugenommen. In zahlreichen epidemiologischen oder auch in-vitro Studien zeigen sich folgende Wirkungen: antikanzerogen, antimikrobiell, antioxidativ, antithrombotisch, immunmodulierend, entzündungshemmend, Blutdruck-beeinflussend, Cholesterin-senkend, Blutglucose-beeinflussend und verdauungsfördernd (Watzl B., Leitzmann C. (1999) Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln, Hippokrates Verlag).

25

Die Daten zur Bioverfügbarkeit der verschiedenen Pflanzeninhaltsstoffe sind noch lückenhaft. Für das Flavonoid Quercetin wurde bei isolierter Gabe eine Resorption von 24 % ermittelt, während die Resorption von in Zwiebeln vorliegendem Quercetin bei 52 % liegt (Hollmann P. C. H., de Vries J. H. M., van Leuwen S. D., Mengers M. J. B., Katan M. B. (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1276-1282; Hollmann P. C. H., Katan M. B. (1999) Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability. *Food Chem. Toxicology* 37, 937-942). 24 Stunden nach oraler Aufnahme von Flavanolen, wie Epigallocatechingallat, wurden im Tierversuch etwa ein Drittel der Dosis mit den Faeces ausgeschieden (Sugunuma M., Okabe S.,

30

Oniyama M., Tada Y., Ito H., Fijiki H. (1998) Wide distribution of 3H-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue, Carcinogenesis 19, 1771-1776). Für Isoflavonoide wurde eine Bioverfügbarkeit von 13 – 35 % ermittelt (Xu X., Harris K. S., Wang H. J., Murphy P. A., Hendrich S. (1995) Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. J. Nutr. 125, 2307-2315). Insgesamt ist, soweit bekannt, die Bioverfügbarkeit der sekundären Pflanzenstoffe nicht sehr hoch.

Grundsätzlich erfolgt die Resorption durch die Lipiddoppelschicht der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals durch passive Diffusion, durch Carrier-vermittelte Diffusion, durch aktiven Transport und durch Pinozytose/Phagocytose/Persorption. Quantitativ gesehen steht die Diffusion durch die Lipidmatrix im Vordergrund, daher kommt der Lipidlöslichkeit der zu resorbierenden Substanz eine dominierende Rolle zu. Sehr polare Stoffe, wie Aminosäuren, Zucker und wasserlösliche Vitamine werden durch einen aktiven Transport resorbiert. Wichtig ist in diesem Zusammenhang das Transportprotein p-Glykoprotein in der Darmschleimhaut, das die Aufgabe hat unerwünschte resorbierte Fremd-Substanzen wieder in das Lumen des Gastrointestinaltraktes auszuschleusen. Ebenso steht einer Resorption eine mögliche Metabolisierung durch Cytochrom P450-Enzyme der Enterocyten im Wege.

Mit anderen Worten ist der Resorptionsapparat so konstruiert, daß primär Nahrungsbestandteile wie Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate, daneben aber auch Vitamine und Mineralstoffe resorbiert werden. Da das Polaritätsspektrum der genannten Verbindungen von apolar bis polar reicht, müssen und werden Verbindungen durch verschiedene Mechanismen resorbiert, aber immer mit dem Ziel der Nahrungsaufnahme. Nicht der Nahrung dienende, aber strukturverwandte Verbindungen werden teilweise auch resorbiert, natürlich auch andere Fremdstoffe, die entsprechende physiko-chemische Eigenschaften aufweisen. D. h. sekundäre Pflanzenstoffe, die nicht als primäre Nährstoffe Verwendung finden, werden vom Körper mehr oder weniger schlecht resorbiert.

Da die Bioverfügbarkeit Voraussetzung einer physiologischen oder pharmakologischen Wirkung ist, ist eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wünschenswert und Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

- 5 Diese erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Zusammensetzung nach Anspruch 1, ein Mittel nach Anspruch 6, die Verwendung nach Anspruch 9 sowie durch das Verfahren nach Anspruch 10.

Bekannt ist, daß apolare Verbindungen, wie z. B. Carotin oder Lycopin bei einer fettreichen Mahlzeit besser resorbiert werden als bei einer fettarmen Mahlzeit. Überraschend wurde nun gefunden, daß auch polare Verbindungen, wie z. B. Flavone auch bei gleichzeitiger Gabe von Fett besser resorbiert werden. Insbesondere die Verwendung von omega-3-Fettsäuren erwies sich als vorteilhaft. Darüber hinaus wurde die unerwartete Beobachtung gemacht, dass empfindliche Pflanzeninhaltsstoffe im Gemisch mit den genannten Ölen stabilisiert werden, der Abbau also nicht oder zumindest mit verminderter Geschwindigkeit stattfindet.

15

Geeignete Öle mit einem Gehalt an omega-3-Fettsäuren sind z. B. Borretschöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeerkernöl, Fischöl, Leinöl oder Perillasamenöl.

Bevorzugt sind Zusammensetzungen, die eine der nachfolgenden Kombinationen enthalten: Extrakt aus *Vitis vinifera* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Humulus lupulus* und Leinöl, Extrakt aus *Ginkgo biloba* und Leinöl, Extrakt aus *Crataegus oxyacantha* und Borretschöl, Extrakt aus *Brassica nigra* und Borretschöl, Extrakt aus *Echinacea purpurea* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Allium cepa* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Hypericum perforatum* und Fischöl, Extrakt aus *Camellia sinensis* und Fischöl, Extrakt aus *Glycine max* und Johannisbeerkernöl, Extrakt aus *Panax ginseng* und Johannisbeerkernöl, Extrakt aus *Silybum marianum* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vitex agnus castus* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vaccinium myrtillus* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Trifolium pratense* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Myrtus communis* und Perillasamenöl, Extrakt aus

25

30

Mentha piperita und Perillasamenöl, Extrakt aus Linum usitatissimum und Perillasamenöl, sowie Extrakt aus Cimicifuga racemosa und Perillasamenöl.

Die Extrakte können nach an sich bekannten Herstellungsverfahren in variabler Zusammensetzung mit Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Aceton, etc. und deren Gemischen, bei Temperaturen von Raumtemp. bis 100 °C unter gelinder bis heftiger Durchmischung oder durch Perkolation innerhalb von 10 Min. bis 24 Std. unter Normaldruck oder erhöhtem Druck erhalten werden. Zur Anreicherung von wirksamkeitsrelevanten Komponenten können weitere Konzentrierungsschritte durchgeführt werden wie z. B. flüssig-flüssig-Verteilung mit z. B. 1-Butanol/Wasser oder Ethylacetat/Wasser, Adsorption-Desorption an Ionenaustauscher, LH20, HP20 und andere Harze oder chromatographische Abtrennungen über RP18, Kieselgel, etc.. Die Weiterverarbeitung zu Trockenextrakten erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Abziehen des Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur und/oder reduziertem Druck.

Zur Herstellung oral verabreichbarer Darreichungsformen wird ein Pflanzenextrakt mit einem omega-3-fettsäurehaltigen Öl vermischt und ggf. unter Zusatz von Hilfsstoffen wie z. B. Stabilisatoren, Füllmittel etc., in Kapseln abgefüllt.

Beispiele:

Der Pflanzenextrakt wird mit dem Öl (beide gemäß nachstehender Tabelle) gemischt und die erhaltene fließfähige Suspension wird mit einem geeigneten an sich bekannten Verfahren in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 1

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Rotwein (Vitis vinifera)	100,0
2	Perillasamenöl	450,0

Beispiel 2

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Hopfenblüten (<i>Humulus lupulus</i>)	100,0
2	Leinöl	450,0

Beispiel 3

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus <i>Ginkgo biloba</i>	100,0
2	Leinöl	450,0

5

Die Bioverfügbarkeit der in den Pflanzenextrakten gemäß den Beispielen 1 bis 3 enthaltenen Flavonoide ist in den Zubereitungen der Beispiele 1 bis 3 erhöht gegenüber Kapseln, in denen nur der entsprechende Pflanzenextrakt, nicht jedoch das omega-3-fettsäurehaltige Öl enthalten ist.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein omega-3-fettsäurehaltiges Öl und mindestens einen Pflanzenextrakt.

5

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Öl ausgewählt ist aus Boretschöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeerkernöl, Fischöl, Leinöl und Perillasamenöl.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Pflanzenextrakt sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe enthält, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyphenole, Isoprenoide, Glucosinolate und Sulfide.

15

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Pflanzenextrakt Flavone als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe enthält.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Pflanzenextrakt ein Extrakt ist aus der Gruppe der folgenden Pflanzen: Aesculus hippocastanum, Althaea, Allium cepa, Brassica nigra, Camellia sinensis, Carum carvi, Cimicifuga racemosa, Crataegus oxyacantha, Echinaceae purpurea, Ginkgo biloba, Glycine max, Hedera helix, Humulus lupulus, Hypericum perforatum, Linum usitatissimum, Mentha piperita, Myrtus communis, Panax ginseng, Silybum marianum, Trifolium pratense, Vaccinium myrtillus, Vitex agnus-castus und Vitis vinifera.

25

6. Diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Mittel nach Anspruch 6 als oral verabreichbare Darreichungsform.

8. Mittel nach Anspruch 7, wobei die oral verabreichbare Darreichungsform eine Kapsel ist.

5 9. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von diätetischen Nahrungsmitteln und Arzneimitteln.

10. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei der Pflanzenextrakt mit dem omega-3-fettsäurehaltigen Öl gemischt wird und die erhaltene fließfähige Suspension in eine oral verabreichbare Darreichungsform, insbesondere Kapseln, verarbeitet wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die omega-3-fettsäurehaltige Öle und Pflanzenextrakte enthalten und deren Verwendung als diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zubereitung mit erhöhter Bioverfügbarkeit der in den Zubereitungen enthaltenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen.